

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

B 65 D 65-38

①⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Behördeneigentum

DT 23 63 853 A1

⑪

Offenlegungsschrift 23 63 853

⑫

Aktenzeichen:

P 23 63 853.1

⑬

Anmeldetag:

21. 12. 73

⑭

Offenlegungstag:

3. 7. 75

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

⑤④

Bezeichnung:

Selbsttragende Packungen oder Kapseln zum Umhüllen von
Medikamenten

⑦①

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

⑦②

Erfinder:

Harreus, Albrecht, Dipl.-Chem. Dr., 6233 Kelkheim;
Zimmermann, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 6230 Frankfurt

DT 23 63 853 A1

2363853

FARBWERKE HOECHST AG vormals M i s t e r Lucius & Brüning

Aktenzeichen:  HOE 73/393
Dr. MN/ka

Datum: 20. Dezember 1973

Selbsttragende Packungen oder Kapseln zum Umhüllen von
Medikamenten

Gegenstand der Erfindung sind selbsttragende Packungen oder Kapseln für Medikamente aus einem modifizierten Polyvinylalkohol.

Medizinische Kapseln werden bisher praktisch nur aus Gelatine hergestellt. Dieser Grundstoff weist neben seiner absoluten physiologischen Unbedenklichkeit jedoch etliche gravierende Nachteile auf. Gelatine besitzt als Naturprodukt keine gleichbleibenden physikalischen, insbesondere mechanischen Eigenschaften. Sie ist nicht säure- und lichtbeständig und ist vor allem sehr anfällig gegen den Befall mit Mikroorganismen, wobei nach erfolgter Infektion eine Sterilisation kaum mehr möglich ist.

Trotz dieser Nachteile konnte die Gelatine als Umhüllungsmaterial für Medikamente bisher nicht verdrängt werden.

Auf der Suche nach einem geeigneten Ersatz für die Gelatine in medizinischen Kapseln wurden bereits die verschiedensten Polymeren bzw. Polymergemische vorgeschlagen. So wurde beispielsweise Polyvinylalkohol als Kapselgrundstoff in der japanischen Patentanmeldung Sho-45-1277 verwendet. Auch aus der Deutschen Offenlegungsschrift 1 965 584 ist die Verwendung von Polyvinylalkohol und anderen Polymeren für medizinische Kapseln bekannt. Alle diese Substanzen erwiesen sich jedoch in Technik und Praxis der Kapsel-Herstellung und ihrer Anwendung nicht als vollwertiger Ersatz für die gebräuchliche Gelatine.

509827/0366

Nachteilig für die Verwendung von Polyvinylalkohol als Kapselgrundstoff ist vor allem die Notwendigkeit, ihn mit einem äußeren Weichmacher zu plastifizieren, wobei der äußere Weichmacher einerseits auswandern, andererseits in das eingeschlossene Medikament eindringen kann. Dies kann vor allem bei längerer Lagerung der Kapseln zu einer Versprödung und Rißbildung sowie zu Veränderungen der eingeschlossenen Medikamente führen.

Es wurde nun gefunden, daß sich selbsttragende Packungen oder Kapseln zum Umhüllen von Medikamenten besonders vorteilhaft aus einem modifizierten Polyvinylalkohol herstellen lassen, der ein teilverseiftes Pfropfcopolymerisat von Vinylacetat auf Polyäthylenoxid ist und 1 - 50 Gew. %, vorzugsweise 20 - 30 Gew. % Äthylenoxid-Einheiten, 1 - 50 Gew. %, vorzugsweise 20 - 30 Gew. % Vinylacetat-Einheiten und 20 - 98 Gew. %, vorzugsweise 40 - 60 Gew. % Vinylalkohol-Einheiten enthält.

Die Herstellung solcher modifizierter Polyvinylalkohole ist in den deutschen Patentschriften 1 081 229 und 1 094 457 beschrieben.

Zur Herstellung des erfindungsgemäß zu verwendenden modifizierten Polyvinylalkohols verwendet man ein Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht über 10000, vorzugsweise von 20000 bis 25000. Die Viskosität einer 4%igen wäßrigen Lösung des modifizierten Polyvinylalkohols bei 20°C liegt im Bereich von 2 - 10 cP, vorzugsweise zwischen 2 und 5 cP.

Der modifizierte Polyvinylalkohol ist physiologisch harmlos und praktisch nicht toxisch. Er ist leicht löslich in Wasser sowie im Magen- und Darmsaft. Durch den Gehalt an Polyäthylenoxid ist der modifizierte Polyvinylalkohol innerlich weichgemacht, so daß eine Weichmacherwanderung oder ein Ausschwitzen des Weichmachers nicht eintreten kann, was einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Verwendung von äußerlich weichgemachtem Polyvinylalkohol darstellt. Der modifizierte Polyvinylalkohol läßt sich jedoch auch, falls erforderlich, zusätzlich mit äußeren Weichmachern für Polyvinylalkohol wie Glycerin, Sorbit, Rohrzucker oder Propylenglykol plastifizieren.

Der modifizierte Polyvinylalkohol kann als wäßrige Lösung zu medizinischen Kapseln nach dem von der Gelatine her bekannten Tauchverfahren verarbeitet werden. Die Kapseln können aber auch nach den bekannten Thermoplastverarbeitungsmethoden gespritzt oder aus einer Folie sowohl im Positiv- als auch im Negativverfahren tiefgezogen werden.

Unter Normalbedingungen sind die Kapseln wenig anfällig gegen Mikroorganismen und lassen sich einfach nach den in der Medizin üblichen Verfahren sterilisieren.

Der modifizierte Polyvinylalkohol kann durch Variation des Polyäthylenoxidgehaltes und des Verseifungsgrades innerhalb der oben angegebenen Grenzen in weitem Maße den Verarbeitungsbedingungen angepaßt werden, Bedingungen wie sie z. B. von den mechanischen Abfüllanlagen für medizinische Kapseln gefordert werden; eine Verringerung des Polyäthylenoxidgehaltes oder eine Erhöhung des Verseifungsgrades ergibt ein härteres Material und entsprechende steifere Kapseln; umgekehrt wird durch Erhöhung des Polyäthylenoxidgehaltes oder Verringerung des Verseifungsgrades innerhalb der gegebenen Grenzen ein weicherer modifizierter Polyvinylalkohol erhalten, aus dem Kapseln von höherer Weichheit hergestellt werden können.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1:

Herstellung von Steckkapseln im Tauchverfahren:

Durch Einstreuen von 50 Gewichtsteilen eines modifizierten Polyvinylalkohols aus

50 Gew.-% Vinylalkoholeinheiten

25 Gew.-% Vinylacetateinheiten und

25 Gew.-% Äthylenoxideinheiten

in 50 Gewichtsteile kaltes Wasser und Aufheizen unter Rühren im Wasserbad auf ca. 90 °C wurde eine nahezu schaumfreie klare Lösung hergestellt. Diese Lösung wurde in eine Tauchwanne übergeführt, und einige Luftblasen in der Lösung wurden im Vakuum entfernt. Bei 50 °C hatte diese Lösung eine Viskosität von 170 Poise, gemessen im Höppler-Kugelfallviskosimeter.

Als Tauchform wurden mit Silikonöl hydrophobisierte, glatte, am Ende abgerundete Eisenstifte verwendet. Diese Stifte wurden zur besseren Handhabung zu je 10 Stück auf eine Eisenplatte montiert. Damit die aus zwei Teilen bestehende Steckkapsel hergestellt werden konnte, waren Tauchstifte mit zwei verschiedenen Durchmessern

- a) für die eigentliche Kapsel von 7,2 mm und
- b) für deren Verschluss von 7,7 mm erforderlich.

Die Durchmesserdivergenz zwischen dem Außendurchmesser der Kapsel und dem Innendurchmesser des Verschlusses ist abhängig von der Wandstärke der fertigen Kapselhälfte und betrug ca. 0,1 bis 0,3 mm.

Beide Tauchformen wurden in die auf 80 °C erwärmte Lösung des modifizierten Polyvinylalkohols senkrecht eingetaucht und anschließend unter ständigem Schwenken in einem Trockenkanal bei ca. 100 °C getrocknet. Die Trocknungszeit betrug etwa 15-30 Minuten; eine ständige Bewegung der Form während des Trocknens war zur Erzielung einer gleichmäßigen Wandstärke erforderlich. Nach dem Trocknen wurden die Kapselteile, d. h. Kapsel und deren Verschluss von den entsprechenden Stiften abgestreift.

Beispiel 2:

Kapselherstellung im Tiefziehverfahren:

Aus dem gleichen modifizierten Polyvinylalkohol wie in Beispiel 1 wurde eine 0,5 mm dicke Folie mittels Breitschlitzdüsenextrusion hergestellt. Abschnitte dieser Folie wurden in eine Vakuum-Tiefziehmaschine, Fabrikat "Kiefel" Typ KL 3 AV mit

509827/0366

Positivform eingeführt und die entsprechend n Kapseln und Kapselverschlüsse bei einer Temperatur von ca. 200 C und einer Heizzeit von 15 Sekunden tiefgezogen.

In einem weiteren Arbeitsgang wurden die Kapseln mittels eines Messers von der überschüssigen Folie abgetrennt.

Pat ntansprüche:

1. Selbsttragende Packungen oder Kapseln für Medikamente, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateri al aus einem modifizierten Polyvinylalkohol besteht, der ein teilver-seiftes Pfropfcopolymerisat von Vinylacetat auf Polyäthylen-oxid ist und 1 - 50 Gew. % Äthylenoxid-Einheiten, 1 - 50 Gew. % Vinylacetat-Einheiten und 20 - 98 Gew. % Vinylalkohol-Einheiten enthält.
2. Selbsttragende Packungen oder Kapseln nach Anspruch 1, da-durch gekennzeichnet, daß die Polyäthylenoxid-Komponente des Pfropfcopolymerisats ein Molekulargewicht von mindestens 10000 besitzt.
3. Verwendung eines modifizierten Polyvinylalkohols nach Anspruch 1 als Material zur Herstellung von selbsttragenden Packungen oder Kapseln für Medikamente.